Aus der Königlichen Medizinischen Klinik zu Breslau
(Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Minkowski).

# Über die Glycyltryptophanprobe und ihre Bedeutung für die Frühdiagnose des Magenkarzinoms.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

**Heinrich Lange,**
approb. Arzt.

**Breslau 1913.**
Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Prof. Dr. Minkowski.

Meinen lieben Eltern.



## Einführung.

Die Beobachtung, daß im karzinomatösen Magen die Eiweißverdauung oft weiter vonstatten geht, als im normalen Magen, haben Neubauer und Fischer[1]) zu diagnostischen Zwecken benutzt. Der weitere Eiweißabbau soll dabei bedingt sein durch ein dem Karzinom eigentümliches tryptisches Ferment, welches Aminosäuren von Peptiden abspaltet. Die beiden genannten Autoren wählten zu ihren Untersuchungen ein Dipeptid, dessen eine Komponente eine Aminosäure ist, die mit Brom eine typische Farbenreaktion gibt; dies ist das Tryptophan (die Indolaminopropionsäure). Tryptophan in peptidartiger Bindung mit Glykokoll gibt das Glycyltryptophan. Diesen Körper verwenden Neubauer und Fischer als Fermentdiagnostikum.

(Von der chemischen Fabrik Kalle & Co. in Biebrich am Rhein wird das „Fermentdiagnostikum" hergestellt und in den Handel gebracht.)

## Arbeiten vor Neubauer und Fischer.

Schon vor Neubauer und Fischer hatte Reißner[2]) im Jahre 1901 und Emerson im Jahre 1902 Untersuchungen über den Einfluß des Karzinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge angestellt. Reißner war auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse gekommen, daß nur ulzerierte Karzinome den Chemismus im Magen ändern; und

zwar soll nach seiner Annahme der alkalische Gewebssaft, welcher die freie Salzsäure neutralisiert, nur nach Ulzeration auftreten und fehlen bei Karzinomen, die auf dem Boden eines Ulcus entstanden sind. Derartige Karzinome, die im Narbengewebe wachsen, sollen lange Zeit der Ulzeration widerstehen und den Gehalt an freier Salzsäure nicht beeinträchtigen. Emerson[3]) behandelt auch die Frage des Fehlens der freien Salzsäure bei Magenkarzinom und nimmt mit Reißner an, daß eine alkalische Flüssigkeit vom Karzinom sezerniert wird; ferner glaubt Emerson an die Möglichkeit des Entstehens der alkalischen Stoffe aus Produkten der Fermente, an denen nach seinen Versuchen das Karzinom reich sein soll. Zusatz von Karzinomgewebe beschleunigt nach ihm die Verdauung bei Verdauungsversuchen, zeitigt weit größeren Eiweißabbau und bewirkt das schnellere Verschwinden der freien Salzsäure. Schließlich hat noch vor der Neubauer-Fischerschen Mitteilung Gläsner[4]) angegeben, daß zum normalen Mageninhalt bei Eiweißnahrung gebrachtes Karzinomgewebe die Tryptophanreaktion auslöst, dagegen Zusatz von normaler Magenschleimhaut oder Darmschleimhaut oder Lebergewebe die Eiweißverdauung bis zur Tryptophanreaktion nicht bringen könnte. Jedoch glaubt er nicht an ein abgesondertes Ferment, da er Karzinom-Mageninhalt und normalen Magensaft bei Eiweißnahrung zusammenbrachte und nie die Tryptophanreaktion erzielte. Er nimmt vielmehr an, daß Karzinomgewebe unter dem Einfluß von Pepsin-Salzsäure Tryptophan liefert. Diese Annahme ist freilich durch seine Versuche, worauf nicht näher eingegangen werden soll, nicht genügend gestützt, sondern vielmehr sprechen sie, wie wir noch sehen werden, für das Gegenteil.

## Arbeiten über die Neubauer-Fischersche Reaktion.

Auf Grund der Neubauer-Fischerschen Arbeit wurde eine Reihe von Untersuchungen von verschiedenen Beobachtern angestellt und zwar von Ley,[5] Lyle und Kober,[6] Oppenheimer,[7] Pechstein,[8] Weinstein,[9] Hall und Williamsen.[10]

Die Resultate dieser Arbeiten, sowie diejenigen der beiden Autoren sind folgende:

| Autoren | Durch Autopsie gesicherte Karzinome + | − | Klinisch sichere Karzinome + | − | Karzinom-Verdachtsfälle + | − | Andere Magenkrankheiten + | − | Normale Mägen + | − |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ley . . . . . . . | 2 | 0 | 0 | 2 | 2 | 6 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Lyle u. Kober . . | 6 | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| Oppenheimer . . | 6 | 0 | 3 | 0 | 1 | 6 | 0 | 19 | 0 | 5 |
| Pechstein . . . . | 8 | 4 | 6 | 1 | 1 | 2 | 1 | 9 | 0 | 0 |
| Neubauer . . . . | 6 | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Weinstein . . . . | 11 | 0 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hall u. Williamsen | 6 | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 45 | 8 | 9 | 3 | 6 | 20 | 5 | 37 | 0 | 5 |

Das Resultat ist scheinbar ein sehr günstiges, denn von 53 durch Autopsie gesicherten Karzinomen war die Reaktion nur achtmal negativ. Wenn man aber bedenkt, daß in 5 sicheren Nichtkarzinomfällen die Probe positiv war, zumal da ihr Fehlerquellen anhaften, wie Neubauer und Fischer zugeben, deren Berücksichtigung ein positives Resultat in ein negatives zu verwandeln imstande ist, so kann man die Probe sicher nicht als spezifisch für Karzinom anerkennen. Kayser[11]) nimmt allerdings nach seinen Er-

fahrungen an, daß bei Beachtung aller Fehlerquellen eine fälschlich positive Reaktion nicht möglich sei, wohl aber könne eine negative Reaktion aus Mangel an Ferment selbst bei Karzinom vorkommen.

## Versuche mit Seidenpepton.

Kuttner und Pulvermacher,[12]) die freilich mittels anderer Methode sich mit der Eiweißverdauung bei Magenkrebs beschäftigt haben, kamen zu ähnlichen Resultaten wie Neubauer und Fischer. Sie nahmen zu ihren Versuchen Seidenpepton, welches den Vorteil hat, daß es gewisse Fehlerquellen, denen die Glycyltryptophanprobe unterliegt (s. u.), nicht teilt und außerdem bedeutend billiger ist. Ein Nachteil des Seidenpeptons für seine praktische Bedeutung ist der schwierigere Nachweis der Tyrosinkristalle gegenüber dem relativ leichten Nachweis von Tryptophan durch Brom. Auch Kuttner und Pulvermacher glauben, daß ihre Probe nicht sicher für Karzinom spricht und berichten über positiven Reaktionsausfall bei sicherem Nichtkarzinom.

## Fehlerquellen.

Bei den Untersuchungen von Neubauer und Fischer, aber auch bei denen der späteren Beobachter haben sich eine Reihe von Fehlerquellen bezw. die Reaktion störender Momente ergeben.

### A. Negativer Ausfall bei Karzinom.

Einen negativen Ausfall der Reaktion bei sicherem Karzinom kann man zunächst immer durch Mangel an Karzinomferment erklären. Ley[5]) und Pechstein[8]) nehmen an, daß nur ulzerierte Karzinome Ferment absondern. Das vorhandene Ferment kann, wie Neubauer und Fischer,

sowie fast alle Beobachter berichten, zerstört werden bei Vorhandensein von 0,3 % Salzsäure. Dies würde einem Säurewert von 98 mit Zehntel-Normal-Natronlauge entsprechen. Eine derartige Säuremenge kommt aber höchst selten vor. Nach Ehrenberg[13]) genügen schon geringere Säurewerte, so könnte bei Gesamtazidität 4 % durch Alkalisieren eine negative Reaktion positiv werden; auch Retentionen des Mageninhalts sollen nach ihm stark hemmend die Fermentwirkung beeinflussen. Emerson[3]) erklärt in seiner oben angeführten Arbeit, daß Salzsäure überhaupt nicht das Karzinomferment beeinflusse. Neubauer und Fischer[1]) behaupten demgegenüber, Emerson habe zu wenig Salzsäure bei seinen Verdauungsversuchen zugesetzt.

### B. Positiver Ausfall bei sicherem Nichtkarzinom.

Der Wert der Reaktion wird weniger durch negativen Ausfall bei sicherem Karzinom in Frage gestellt, als durch positiven Ausfall bei sicherem Nichtkarzinom. Deshalb sind auch diese Fehlerquellen von noch größerer Bedeutung als die bisher genannten, und auch Neubauer und Fischer haben in ihrer Originalarbeit[1]) in Anerkennung dieser Tatsache auf eine Reihe von derartigen Fehlerquellen aufmerksam gemacht.

#### 1. Trypsin.

Positive Reaktion kann fälschlich bewirkt werden durch die Anwesenheit von Trypsin, welches natürlich auch peptidspaltend für sich wirkt. Dies könnte man nach Neubauer und Fischer sehr leicht ausschließen durch Untersuchung des Mageninhalts auf Galle, bei deren Verhandensein man auf einen Rückfluß von Duodenalinhalt und somit von Trypsin schließen könnte. In ihrer zweiten Arbeit haben Neubauer

und Fischer[14]) zugegeben, daß ein Vorhandensein von Galle kein sicheres Zeichen für Trypsinrückfluß sei. Salzsäure vermag zwar das möglicherweise zurückgeflossene Trypsin zu zerstören, aber erst in einer solchen Konzentration, in welcher sie auch das Krebsferment unwirksam macht.

### 2. Blut.

Ferner soll Blut positive Reaktion geben und zwar kommen ihm angeblich tryptische Fermente zu. Seine Anwesenheit ist durch die Guajakprobe auszuschließen.

### 3. Bakterielle Einflüsse.

Bakterielle Einflüsse sind durch Filtrieren und den stets geforderten Toluolzusatz ganz zu beseitigen.

### 4. Freies Tryptophan im Magen.

Ebenso ist die mögliche Anwesenheit von freiem Tryptophan im Mageninhalt gleich nach der Ausheberung und nach 24stündigem Stehen im Brutschrank ohne Diagnostikum mit Sicherheit auszuschließen.

### 5. Spontaner Zerfall des Diagnostikums.

Schließlich muß noch das Bedenken des Amerikaners Weinstein[9]) erwähnt werden, welcher an einen möglichen spontanen Zerfall des Diagnostikums erinnert. Jede folgende negative Probe ist aber ein Beweis, daß bis dahin spontan das Diagnostikum nicht zerfallen war; um ganz sicher zu gehen, kann man auch Diagnostikum allein ohne Magensaft 24 Stunden in den Brutschrank stellen. Es sei hier kurz, um diesen Punkt hier alsbald zu erledigen, erwähnt, daß ein derartiger spontaner Zerfall des Diagnostikums in der vorliegenden Untersuchungsreihe nie beobachtet worden ist.

## Eigene Versuche.

Unsere Untersuchungen haben wir nach der Angabe der Autoren in folgender Weise ausgeführt. Der Patient erhielt nüchtern ein Probefrühstück, welches 25 bis 30 Minuten nach Beendigung der Mahlzeit ausgehebert wurde (in einzelnen Fällen wurde, wo dies besonders angegeben ist, der Rückstand im nüchternen Magen oder Erbrochenes untersucht). Der unfiltrierte Mageninhalt wurde auf Blut mit der Weberschen Guajakprobe nachgesehen. Das Filtrat wurde auf Galle nach der Gmelinschen Methode, auf Milchsäure mit Eisenchlorid und quantitativ auf Salzsäure und Gesamtazidität mit Dimethylamidoazobenzol bezw. Phenolphtaleïn untersucht. Schließlich wurde noch mikroskopisch in jedem Mageninhalte auf lange Bazillen und Sarzine nachgeforscht. Gleichzeitig wurden Proben auf freies Tryptophan untersucht, teils gleichzeitig nach der Ausheberung, teils nach 24stündigem Stehen ohne Diagnostikum im Brutschrank. Von dem Filtrat wurden 10 ccm in ein Reagenzglas gebracht, hinzugefügt wurden 2 ccm Fermentdiagnostikum und 1 ccm Toluol. Das Ganze wurde gut geschüttelt, 24 Stunden in den Brutschrank von 38° gestellt. Am nächsten Tage wurde mittels Pipette unter der Toluolschicht 2 ccm des Magensaftgemisches hervorgeholt, in ein zweites Reagenzglas gebracht, einige Tropfen einer 3prozentigen Essigsäure zum schnellerem Ablauf der Reaktion zugefügt und nun tropfenweise Bromwasser in konzentrierter Form zugesetzt, bis Rosafärbung auftrat. Ein Überschuß von Brom bewirkte Gelbfärbung und Verschwinden der Rosafärbung; bei negativem Ausfall der Reaktion trat nur Gelbfärbung auf ohne vorherige Rosafärbung. Im ganzen wurden 73 Unter-

suchungen an 68 Patienten angestellt. Das Resultat ist folgendes:

| | Bestätigte Karzinome | Klinisch sichere Karzinome | Karzinomverdacht | Achylia gastrica, Gastritis anacida | Normale Magen, andere Krankheiten |
|---|---|---|---|---|---|
| Plus . . . . . | 4 | 4 | 6 | 2 | 0 |
| Minus . . . . . | 2 | 5 | 7 | 14 | 24 |
| Summa . . . . | 6 | 9 | 13 | 16 | 24 |

Diese Statistik lehrt prinzipiell folgendes:

1. Normale Magensäfte spalten Glycyltryptophan nie.
2. Positiver Reaktionsausfall spricht mit sehr großer Wahrscheinlichkeit für Karzinom.
3. Negativer Ausfall der Reaktion spricht nicht gegen Karzinom.

In bezug auf die Karzinomverdachtsfälle ist zu bemerken, daß es sich hierbei meist um Fälle handelte, welche klinisch das Bild eines Karzinoms boten, bei denen aber ein Tumor nicht zu fühlen war. Zwei Fälle, welche anfangs zu den Verdachtsfällen rechneten und positive Reaktion gaben, sind später autoptisch als sichere Karzinome erkannt und als solche in der Statistik aufgeführt worden. Gerade diese Karzinomfälle mit noch nicht deutlich fühlbarem Tumor sind aber häufig besonders günstig für eine Operation, und deshalb ist in diesen Fällen der positive Reaktionsausfall von ganz besonderer Bedeutung für die Stellungnahme zu einer Operation und ihre Prognose. Es soll aber nicht geleugnet werden, daß weit vorgeschrittene Karzinome der Magenhinterwand häufig keinen deutlichen Tumor zeigen, und so unerkannt bleiben bis ins Stadium der Inoperabilität.

Ein Frühdiagnostikum in diesem Sinne ist die Glycyltryptophanprobe sicher nicht, obwohl von der Frühdiagnose das Schicksal jedes Karzinomkranken abhängt.

## Bewertung der Fehlerquellen.

Um näher auf die Bewertung der Fehlerquellen eingehen zu können, sind kurz die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen sämtlicher Fälle in einer Übersicht angeführt. Absichtlich sind, wie man ersieht, auch Magensäfte mit positiver Blut- und Gallenreaktion und ebenso normale Magensäfte in den Kreis der Beobachtungen gezogen, um die Momente, welche die Reaktion möglicherweise stören, beurteilen zu können.

### Mangel an Ferment oder Fermenthemmung.

Bei der Betrachtung der einzelnen Fälle wollen wir zunächst nach den möglichen Gründen fragen, die in unserer Versuchsreihe eine negative Reaktion bei sicherem Karzinom ausgelöst haben können. Dies kann, wie schon oben angedeutet, durch 2 Umstände herbeigeführt werden, einmal dadurch, daß ein Karzinomferment fehlt und dann dadurch, daß eine Hemmung des vorhandenen Fermentes eintritt. Diese Hemmung des Fermentes kann durch Säuren und zwar Salzsäure und Milchsäure herbeigeführt werden. Außer den Säuren kommt ferner noch das antitryptisch wirkende Blut Karzinomatöser in Betracht. Auf diesen Umstand ist bisher noch nicht aufmerksam gemacht worden, da in früheren Nachuntersuchungen Fälle mit Blut von der Betrachtung von vornherein ausgeschlossen wurden. Von den 14 Karzinomfällen und Karzinomverdachtfällen, welche negative Reaktionen hatten, waren 8 frei von Salzsäure oder zeigten nur Spuren; bei ihnen kann also von einer

| Fall No. | Klinische Diagnose | Menge ccm | Freie Salzsäure | Gesamt-Azidität | Blut | Galle | Milchsäure | Mikroskopischer Befund | Freies Tryptophan | Reaktion | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Carcinoma ventriculi | 110 | — | 13 | — | — | — | ohne Besonderheit | — | + | gesichert durch Obduktion |
| 1 a | " | Erbrochenes 80 | — | — | — | — | — | o. B. | — | + | 2. Untersuchung d. Falles No. 1 |
| 2 | " | 480 | — | 6 | — | — | + | Hefe | — | + | gesichert durch Obduktion |
| 2 a | " | Rückstand 550 | 10 | 40 | + | — | — | Sarzine, Hefe | — | + | 2. Untersuchung v. Fall No. 2 |
| 3* | " | 100 | — | 12 | — | + | + | o. B. | — | + | gesichert durch Operation |
| 4* | " | 100 | — | 60 | + | — | + | Erytrozyten, Bazillen | — | + | gesichert durch Operation |
| 5 | " | 330 | — | 28 | ++ | — | + | Erytrozyten | — | — | Obduktion gesich. |
| 6 | " | 110 | 5 | 21 | — | — | + | Sarzine | — | — | Operation gesich. |
| 7 | klin. sicher Ca. ventriculi | 125 | — | 7 | — | — | — | Hefe, Stärke | — | + | 2. Untersuchung d. Falles No. 7 |
| 7 a | " | 200 Rückstand [illegible] | — | 15 | — | — | — | Hefe | — | + | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 10* | „ | 60 | — | 7 | — | — | — | o. B. | — | + | |
| 11 | „ | 140 | — | 11 | + | + | + | lange Bazillen | — | — | |
| 12 | „ | Erbrochenes 410 | — | 56 | ++ | — | + | „ | — | — | |
| 13 | „ | 60 | 58 | 66 | — | — | — | o. B. | — | — | |
| 14* | „ | 100 | — | 8 | — | — | + | lange Bazillen | — | — | |
| 15* | „ | 80 | — | 20 | + | — | — | o. B. | — | — | |
| 16 | Ca.-Verdacht | 20 | — | 4 | — | — | — | „ | — | + | |
| 17 | „ | 20 | 9 | 36 | — | — | — | „ | — | + | |
| 18* | „ | 70 | — | 20 | + | — | + | „ | — | + | |
| 19* | „ | 80 | — | 7 | — | — | — | „ | — | + | |
| 20 | „ | 12 | — | 6 | + | — | — | lange Bazillen | — | + | |
| 21* | „ | 70 | — | 42 | — | + | + | o. B. | — | + | |
| 22 | „ | 75 | 16 | 41 | — | — | + | „ | — | — | |
| 23 | „ | 360 | 39 | 59 | — | — | — | o. B. | — | — | |
| 23 a | „ | Rückstand 160 | + | — | — | — | — | Sarzine, Fettkristalle | — | — | 2. Untersuchung v. Fall No. 23. |
| 23 b | „ | 120 | 62 | 80 | — | — | — | Sarzine, Hefe | — | — | 3. Untersuchung v. Fall No. 23. |

Die mit * versehenen Fälle stammen aus dem Krankenhause der Elisabethinerinnen, die übrigen Fälle aus der Königl. Medizinischen Klinik in Breslau.

| Fall No. | Klinische Diagnose | Menge ccm | Freie Salzsäure | Gesamt-Azidität | Blut | Galle | Milchsäure | Mikroskopischer Befund | Freies Tryptophan | Reaktion | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 | Ca.-Verdacht | 115 | 12 | 34 | + | — | + | o. B. | — | — | |
| 25 | „ | 150 | — | sauer | ++ | — | — | lange Bazillen, Blut | — | — | nur mit Lackmuspapier geprüft |
| 26 | „ | 25 | Spur | — | — | — | — | o. B. | — | — | |
| 27* | „ | 80 | 12 | 21 | — | — | + | „ | — | — | |
| 28* | „ | 180 | — | 44 | — | — | — | „ | — | — | |
| 29 | Achylia-gastrica | 90 | — | 6 | — | — | — | schlecht verdaut | — | + | + Reaktion bei klinisch sicherem Nichtkarzinom |
| 30 | „ | 100 | — | 7 | — | — | Spur | o. B. | — | + | |
| 31 | „ | 50 | — | 8 | — | — | — | „ | — | — | |
| 32 | „ | 180 | — | 20 | — | — | + | „ | — | — | |
| 33 | „ | 90 | — | 12 | — | — | — | „ | — | — | |
| 34 | „ | 40 | — | 8 | — | — | — | „ | — | — | |
| 35* | „ | 60 | — | 7 | + | — | — | „ | — | — | |
| 36* | „ | 60 | — | 9 | — | — | Spur | „ | — | — | |
| 37* | „ | 120 | — | 21 | — | — | — | „ | — | — | |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 40* | Gastritis anacida | 100 | — | 26 | — | — | — | „ | — | — |
| 41* | „ | 60 | — | 7 | + | — | — | „ | — | — |
| 42* | „ | 80 | — | 26 | — | — | — | „ | — | — |
| 43* | „ | 50 | — | 28 | — | — | — | „ | — | — |
| 44* | „ | 60 | — | 20 | + | — | — | „ | — | — |
| 45 | Normal. Magen | — | 32 | 52 | — | — | — | „ | — | — |
| 46 | „ | 125 | 30 | 47 | — | — | Spur | „ | — | — |
| 47 | „ | 90 | 17 | 37 | — | — | — | „ | — | — |
| 48 | „ | 80 | 42 | 55 | — | — | — | „ | — | — |
| 49 | „ | 110 | ++ | — | — | — | Spur | „ | — | — |
| 50 | „ | 50 | 18 | 29 | — | — | — | kleine Bazillen | — | — |
| 51 | „ | 150 | 24 | 45 | — | — | Spur | o. B. | — | — |
| 52* | „ | 140 | 17 | 26 | — | — | — | „ | — | — |
| 53 | Hypazidität | 125 | 9 | 28 | — | — | — | „ | — | — |
| 54 | „ | 75 | 4 | 46 | — | — | Spur | Hefe | — | — |
| 55 | „ | 63 | 9 | 27 | — | — | — | o. B. | — | — |
| 56 | „ | 120 | 10 | 63 | — | + | — | „ | — | — |
| 57* | „ | 80 | 14 | 34 | — | — | — | „ | — | — |

Die mit * versehenen Fälle stammen aus dem Krankenhause der Elisabethinerinnen, die übrigen Fälle aus der Königl. Medizinischen Klinik in Breslau.

| Fall No. | Klinische Diagnose | Menge ccm | Freie Salzsäure | Gesamt-Azidität | Blut | Galle | Milchsäure | Mikroskopischer Befund | Freies Tryptophan | Reaktion | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 58* | Hypazidität | 60 | 13 | 17 | — | — | — | o. B. | — | — | |
| 59* | " | 60 | 15 | 32 | — | — | — | " | — | — | |
| 60 | Gastritis acuta | 50 | 24 | 42 | — | — | — | " | — | — | |
| 61 | " | 210 | 26 | 68 | — | — | + | schlecht verdaut | — | — | |
| 62* | " | 80 | 19 | 31 | — | — | Spur | o. B. | — | — | |
| 63 | Gastroptose | 50 | 50 | 80 | — | — | — | " | — | — | |
| 64 | " | 120 | 31 | 65 | — | — | — | " | — | — | |
| 65 | Gastr. Krise bei Tabes | 160 | 28 | 30 | — | + | — | " | — | — | |
| 66 | Ulcusduodeni | 38 | 48 | 74 | — | — | — | " | — | — | |
| 67 | Colitis | 25 | 15 | 28 | — | — | — | " | — | — | |
| 68* | Tumor cerebi | Erbrochenes 250 | 5 | 9 | — | — | — | " | — | — | |

Die mit * versehenen Fälle stammen aus dem Krankenhause der Elisabethinerinnen, die übrigen

Hemmung durch Salzsäure nicht die Rede sein. Man könnte deshalb bei diesen Fällen an einen Mangel an Ferment denken, aber in 3 Fällen (No. 5, 12 und 25) waren so große Mengen von Blut vorhanden, daß man sicher hierbei an die nach Brieger-Trebing[15]) und anderen im Blute Karzinomatöser vorhandene antitryptische Kraft denken muß. In den Fällen mit freier Salzsäure waren 4 (No. 13, 23, 24, 27) durch größere Säuremengen ausgezeichnet, und bei diesen kann man sehr wohl eine Hemmung durch Salzsäure annehmen, aber andererseits sind auch diese sauren Karzinome meist auf dem Boden eines Ulcus entstanden, ulzerieren spät und liefern, solange sie nicht ulzeriert sind, wenn wir der eingangs erwähnten Reißnerschen Ansicht folgen, kein Ferment. In den Fällen 5, 24, 25, 27 ist nebenbei noch eine Fermenthemmung durch Milchsäure nicht sicher auszuschließen, über deren Bedeutung noch später berichtet werden wird. Wir können demnach nicht mit Sicherheit sagen, ob Mangel an Ferment oder antitryptische Kraft des Blutes oder zu große Säuremengen die negative Reaktion bewirkt haben. Sicher können wir nur sagen, daß Salzsäurewerte bis 10 und Gesamtazidität 40 (Fall No. 2a) nicht störend zu wirken brauchen, und daß die antitryptische Kraft des Blutes Karzinomatöser (wie aus No. 4, 9, 18 und 20 hervorgeht), nicht stets hemmend einwirken muß, nämlich dann nicht, wenn mehr Ferment als hemmendes Blut vorhanden ist, außer in den Fällen, wo keine Erhöhung des antitryptischen Titers vorliegt.

### Tryptische Kraft des Blutes.

In der Literatur ist angegeben worden, daß Blut nicht bloß, wie wir eben besprochen haben, hemmend, sondern

sogar tryptisch wirkt. Auf diese tryptische Wirkung des Blutes, welche fälschlich ein positives Resultat hervorrufen kann, machen Neubauer und Fischer aufmerksam. Der Blutnachweis erfolgte, gewöhnlich auch bei den übrigen Beobachtern (wie oben erwähnt), durch die Guajakprobe. Wir fanden, daß durchaus nicht alle Fälle mit positivem Blutbefund tryptisches Ferment hatten und zwar, abgesehen von den Karzinomfällen, beobachteten wir es in den Fällen No. 35 und 41. Bei diesen handelte es sich klinisch um ganz sichere Nichtkarzinome, um Gastritis anacida bezw. Achylia gastrica. Diese gaben trotz Fehlens von freier Salzsäure, die nach Neubauer und Fischer die tryptische Blutfermentwirkung aufheben könnte, und trotz Mangels von Milchsäure, welche ev. auch kemmen könnte, eine negative Glycyltryptophanreaktion. Wir können daraus schließen, daß geringe Blutmengen die Reaktion jedenfalls nicht geben, dagegen aber auch die Karzinomreaktion nicht zu hemmen brauchen. Dies beweisen die beiden Karzinomverdachtsfälle No. 18 und 20 und der Karzinomfall No. 4, in denen trotz positiver Guajakreaktion die Glycyltryptophanreaktion positiv war. Umgekehrt sind wir nicht berechtigt, diese positiven Proben als Fehler zu rechnen. Sicher kann allerdings Blut als Fehlerquelle ausgeschlossen werden bei negativer Guajakreaktion; wenn man aber jeden Karzinomverdachtsfall bei positiver Weberscher Guajakprobe von Glycyltryptophanreaktion sofort ausschließen wollte, dann würden viele passende Fälle, wie wir eben sahen, für die Reaktion unbrauchbar sein. Stets einen quantitativen Nachweis der Blutfermente anzustellen, ist aber unmöglich, wenn auch deren Bedeutung nicht überschätzt werden darf.

## Trypsinrückfluß.

Die wichtigste und bei weitem am schwersten vermeidbare Fehlerquelle ist die Möglichkeit von Pankreasferment im Mageninhalt. Neubauer und Fischer[14]) geben diese Unvollkommenheit ihrer Reaktion zu, indem sie erklären, „daß die Anwesenheit von Galle keine wirklich verläßliche Probe auf Pankreassaft ist, wie wir provisorisch annahmen, war uns von vornherein klar. . . . Gerade aus diesem Grunde haben wir uns bemüht, Körper zu finden, die durch Pankreassaft nicht, wohl aber durch autolytische Fermente gespalten werden". Entsprechend der ersten Neubauer-Fischerschen Annahme fand Kozikowski,[16]) daß meist bei Gallenrückfluß Trypsin im Magen zu finden ist. Dagegen beweisen Oehrl und Schittenhelm[17]) das häufige Vorhandensein von Trypsin ohne Galle im Magensaft und erklären deshalb die Glycyltryptophanreaktion für wertlos, weil Pankreassaft nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden könnte.

### A. Trypsinrückfluß bei Nichtkarzinom.

Da nach Oehrl und Schittenhelm besonders anazide Fälle und Achylien zum Trypsinrückfluß disponieren, wurde eine Reihe von derartigen Patienten untersucht. Von den 16 Fällen mit Gastritis anacida bezw. Achylia gastrica war nur zweimal die Probe positiv. Es handelte sich um die beiden Achylien No. 29 und 30 unserer Beobachtungsreihe, bei denen Galle nicht vorhanden war. Die stark positive Tryptophanreaktion ist in beiden Fällen wohl lediglich auf Trypsinrückfluß ohne Galle zurückzuführen. Demgegenüber zeigen die Fälle 11, 56, 65, daß trotz Gallenrückfluß die Probe negativ ausfallen kann, wobei

allerdings im Falle 11 die hemmende Wirkung des Karzinomblutes und der Milchsäure nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Resultate der eigenen Untersuchung bestätigen die zweite Neubauer-Fischersche Annahme, nämlich, daß man aus dem Fehlen oder Vorhandensein von Galle weder für noch gegen Trypsinrückfluß Schlüsse ziehen kann. Der Rückfluß von Pankreassaft ist abhängig vom Pylorusreflex; wie dieser zustande kommt, und ob Salzsäure eine wesentliche Rolle spielt, konnte durch die bisherigen Untersuchungen nicht festgestellt werden. Man könnte, da in 16 Achyliefällen zweimal die Glycyltryptophanreaktion positiv, in 24 anderen sicheren Nichtkarzinomfällen mit freier Salzsäure aber negativ war, an eine durch Salzsäure bedingte mögliche Erschwerung des Rückflusses von Pankreassaft denken. Allerdings zeigen aber doch unsere Fälle, daß durchaus nicht stets Trypsinrückfluß bei Achylie erfolgen muß, vielmehr, daß doch im allgemeinen auch hier der Pankreassaftrückfluß nach Ewaldschem Probefrühstück sehr selten vorkommt.

### B. Trypsinrückfluß bei Karzinom.

Bei Pyloruskarzinomen, welche die Muskulatur schädigen und ein Offenstehen des Pylorus bedingen, wäre es sehr wohl möglich, daß häufiger Rückfluß von Duodenalinhalt eintritt; bei nicht weit vorgeschrittenen Karzinomen und Nichtbefallensein des Pylorus kann man ähnliche Verhältnisse wie beim Magen ohne Karzinom annehmen. Als zweite mögliche Erleichterung für Pankreassaftrückfluß bei Karzinom kommt noch die meist auftretende Achylie in Betracht (nur ca. 13% der Magenkarzinome haben freie Salzsäure).

## Hemmung des zurückgeflossenen Trypsins.

Wenn nun Trypsin zurückgeflossen ist, so bleibt noch weiter festzustellen, ob es durch Salzsäure oder Milchsäure zerstört bezw. gehemmt wird. Nach Kudo[18]) macht erst 0,3 % Salzsäure das Trypsin unwirksam. Dies entspricht einem Säurewert von annähernd 90 mit Zehntelnormalnatronlauge. Eine derartige Säuremenge ist nie in der Versuchsreihe beobachtet. Weiter hat Kudo festgestellt, daß Trypsin durch Milchsäure, wenn auch nicht zerstört, so doch stark gehemmt werden kann. Eine derartige Hemmung des Trypsins durch Milchsäure kann man, weil Pankreassekret im Magen nie sicher auszuschließen ist, in allen Fällen der Beobachtungsreihe mit positiver Milchsäure und negativer Tryptophanreaktion annehmen.

Ob Milchsäure ebenso wie auf Trypsin auch auf die Karzinomfermente hemmend wirkt, ist nicht bekannt; vielleicht könnte die Beobachtung von Ehrenberg[13]) hierfür sprechen, welcher über Hemmung der Glycyltrytophanreaktion bei Karzinom mit Retentionen, welche meist viel Milchsäure haben, berichtet. Der bloße Nachweis der Milchsäure braucht aber noch nicht für eine durch sie bedingte Hemmung zu sprechen, denn in mehreren Fällen ist die Milchsäure in einer derartigen Konzentration aufgetreten, daß sie nicht gehemmt hat; dies ist in 8 Fällen beobachtet (No. 2, 3, 4, 8, 9, 21, 28, 30). Die hemmende Wirkung der Milchsäure scheint praktisch von nicht allzu großer Bedeutung zu sein, denn in den Fällen, in welchen möglicherweise eine Reaktionshemmung durch Milchsäure angenommen werden kann, kommen stets noch andere Faktoren wie Salzsäure oder Blut bei Karzinom in Betracht, die ihrerseits das Nichteintreten der Reaktion auch erklären.

## Freies Tryptophan im Mageninhalt.

Als weitere Fehlerquelle ist das Vorkommen von freiem Tryptophan im Mageninhalte anzusprechen. In den vorliegenden 73 Untersuchungen ist nicht einmal Tryptophan im Mageninhalte gefunden worden, weder bei sofortiger Untersuchung noch nach 24 stündigem Stehen ohne Diagnostikum im Brutschrank. In der einschlägigen Literatur sind jedoch die Meinungen über diesen Punkt geteilt. So erwähnt Volhard[19]) in einer Arbeit „über quantitative Pepsinbestimmung“ die Gläßnersche Ansicht, daß der Pylorusteil kein echtes Pepsin habe, sondern nur ein Pseudopepsin, welches mit dem Pepsin wenig Gemeinsames habe. Dieses soll in schwach alkalischer Lösung verdauen und Peptone bis zur Tryptophanreaktion aufspalten. Ein sicherer Nachweis konnte für dieses Pseudopepsin im normalen Magen nicht gebracht werden; wenn dies der Fall wäre, dann würde von vornherein die Glycyltryptophanreaktion ohne Bedeutung sein. Von Zunz[20]) ist ebenfalls festgestellt worden, daß durch die Pepsinverdauung viele Eiweißkörper weit über die Pepton- und Albumosenstufe abgebaut werden bis zur Abiuretreaktion: Ammoniak und Aminosäuren entstehen. Auch Hoppe-Seyler[21]) und Mühlenfeld[22]) geben an, daß bei länger dauernder Einwirkung der Magenfermente Leuzin, Tyrosin und andere Aminosäuren entstehen. Diese Annahme unterstützt Pfaundler[23]) und tritt gegen Kühne[24]) und Neumeister[25]) auf, welche behaupten, daß die Magenverdauung mit den Peptonen abschließe; außerdem nimmt Kühne an, das im Magen gefundene Leuzin stamme aus der Magenschleimhaut. Pfaundler selbst kann aber nur über Leuzinnachweis nach dreitägiger Verdauung berichten. Das sind aber Versuchs-

bedingungen, welche für unsere Probe nicht in Betracht kommen. Schließlich fanden noch Erdmann und Winternitz [26]), daß Tryptophan besonders bei Eiweißfäulnis, zu welcher das Karzinom mit Stauung besonders disponiert, entstehe. Bisweilen wurde von ihnen auch bei Karzinom ohne Stauung Tryptophan gefunden, meist aber nicht. Praktisch scheint freilich Tryptophan nach 24 stündiger Verdauung im Mageninhalt so gut wie gar nicht vorzukommen. Eine Bedeutung als Fehlerquelle kommt ihm deshalb auch nicht zu.

## Zusammenfassung.

Es sollen nun kurz die Fehlerquellen, mit denen man praktisch zu rechnen hat, aufgezählt werden.

I. Eine negative Probe bei Karzinom kann bedingt sein:
   1. durch Mangel an Ferment und
   2. durch Hemmung des vorhandenen Karzinomfermentes und zwar
      a) durch antitryptische Kraft des Karzinomblutes und
      b) durch Salzsäure oder Milchsäure.

II. Eine positive Probe bei Nichtkarzinom kann bedingt sein:
   1. durch tryptisch wirkendes Blut bei Nichtkarzinom und
   2. durch Pankreassaftrückfluß, wenn das zurückgeflossene Trypsin nicht durch Salzsäure oder Milchsäure gehemmt wird.

## Einfluß von Leukozytenfermenten.

Abgesehen von den bisher genannten Fehlerquellen soll schließlich noch auf die wichtige Frage hingewiesen werden, ob wirklich bei unserer Reaktion echte Karzinom-

fermente allein von Bedeutung sind. Neubauer und Fischer nehmen ohne weiteres an, daß es sich bei einer durch die genannten Fehlerquellen nicht gestörten Reaktion um echtes Karzinomferment handelt. Die Meinung, ob Karzinome überhaupt Fermente haben, ist sehr geteilt. Lewin[27]) kommt zu dem Schlusse, daß Fermente den Tumoren nicht abzusprechen sind, ebenso nimmt Abderhalden und seine Mitarbeiter an, daß der atypische Eiweißabbau bei Verdauungsversuchen mit Tumorextrakt bedingt sei durch ein normal nie vorkommendes, dem Tumor eigentümliches Ferment. Andere, z. B. Kepinow und Eduard Müller, sprechen den Tumoren alle Fermente ab. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen mußte mehrfach an die Möglichkeit gedacht werden, daß manche Magenkarzinome kein Ferment zu liefern brauchen. Schon Reißner[2]) ist, wie oben erwähnt, zu dem Schlusse gekommen, daß nur ulzerierte Magenkarzinome besondere tryptische Fermente haben. Das Gleiche behaupten Ley[5]) und Pechstein[8]) auf Grund ihrer Untersuchungen. In den ulzerierten Tumoren finden sich aber massenhaft Leukozyten, so daß die Wirkung der von ihnen stammenden Leukofermente nicht ausgeschlossen werden kann, ja sogar wohl von ausschlaggebender Bedeutung ist. Neuberg[28]) weist zwar die Annahme, daß die Krebsfermente nur auf Leukofermente zurückzuführen sind, zurück, aber bei der vorliegenden Probe sind die Leukozytenfermente sicher nicht auszuschließen. Neubauer und Fischer[14]) geben selbst zu, daß eine Glycyltryptophanspaltung bei schwerer urämischer Gastritis vorkommt, ferner, das Blutserum und Exsudate die Probe geben. Exsudate aber haben nach Müller, Jochmann, Bittorf, Wiens, Kolaczek dann tryptische

Fermente, wenn Leukofermente in solcher Menge freigeworden sind, daß sie die physiologischen antitryptischen Fermente des Serums überwiegen. Diese letzte, bisher noch nie berücksichtigte Fehlerquelle, welche einen positiven Reaktionsausfall bei Karzinom trotz Mangels an Karzinomferment bei Ausschließung sämtlicher anderer Fehlerquellen bewirken kann, raubt der Probe jede Spezifität. Zugegeben soll allerdings werden, daß Leukozytenfermente sich in größerer Menge wohl hauptsächlich bei Karzinom im Magen finden werden.

Nach den theoretischen Erwägungen kommen wir zu dem Schluß, daß die Reaktion zu kompliziert und der Einfluß einer Fehlerquelle im speziellen Falle zu schwer abzuschätzen ist, als daß man der Probe eine Bedeutung überhaupt zusprechen könnte. Nach der Statistik der Nachuntersucher (S. 7) und der eigenen Statistik (S. 12) ist aber fast nur bei Karzinom die Probe positiv, ganz gleichgültig aus welcher Ursache. Deshalb ist der Glycyltryptophanreaktion in Verbindung mit anderen Karzinomproben eine gewisse praktische Bedeutung nicht abzusprechen, wenn sie auch als Frühdiagnostikum nicht verwertbar ist.

Am Schlusse dieser Arbeit spreche ich noch Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Minkowski, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik in Breslau, und Herrn Dr. Kaiser, Primärarzt der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Elisabethinerinnen in Breslau, meinen besten Dank aus für die gütige Überlassung des von mir benutzten Krankenmaterials. Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Bittorf, Oberarzt der Medizinischen Universitätsklinik, für mannigfache Anregung bei den vorliegenden Untersuchungen.

# Literaturverzeichnis.


1. Neubauer und Fischer, Über das Vorkommen eines peptidspaltenden Fermentes im karzinomatösen Mageninhalt und seine diagnostische Bedeutung. Archiv für klinische Medizin. Bd. 97, Heft 5/6, S. 449. 1909.
2. Reißner, Warum fehlt bei Magenkarzinom die freie Salzsäure? Verhandlung des Kongresses für innere Medizin. 1901.
3. Emerson, Der Einfluß des Karzinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge. Deutsch. Archiv für klinische Medizin. 1902. Bd. 72, S. 415.
4. Gläßner, Tryptophanreaktion und Magenkarzinom. 1903. Berliner klinische Wochenschrift No. 26, S. 599.
5. Hermann Ley-Bremen, Zur Diagnose des Magenkarzinoms mittels der Fischer-Neubauerschen Methode der Spaltung des Glycyltryptophans. Berliner klin. Wochenschrift 1911. No. 3, S. 119.
6. Lyle und Kober, New York. Med. Journal 41, No. 23.
7. Oppenheimer, Zur Frühdiagnose des Magenkarzinoms. Deutsches Archiv für klinische Medizin. 1911. Bd. 101, Heft 3 u. 4.
8. Pechstein, Über den diagnostischen Wert der Glycyltryptophanprobe bei Magenkarzinom. Berliner klinische Wochenschrift 1911. No. 9.
9. Weinstein, The new test for cancer of the stomach, with suggested improvement. Journal of the American. Medical Association. Bd. 55, No. 13.
10. Hall und Williamsen, The diagnosis of gastric carcinoma by the cleavage of polypeptides. The Lancet vol. 1, 1911. 18. März.
11. Kayser, Die Frühdiagnose des Magenkarzinoms. Medizinische Klinik. 1911. No. 26.

12. Kuttner und Pulvermacher, Über das Vorkommen und die diagnostische Bedeutung eines pepidspaltenden Enzyms im Mageninhalt. Berliner klinische Wochenschrift 1910.
13. Ehrenberg, Berliner klin. Wochenschrift. No. 16, S. 704.
14. Neubauer und Fischer, Zur Frage der Verwertbarkeit der Glycyltryptophanprobe für die Diagnose des Magenkarzinoms. Münchener medizinische Wochenschrift 1911. No. 3.
15. Brieger-Trebing, Über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berliner klinische Wochenschrift 1908. No. 22, S. 1041.
16. Kožikowski, Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 68, S. 261. (1909.)
17. Oehrl und Schittenhelm, Zentralblatt für die gesamte Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. 1910. No. 23.
18. Kudo, Biochemische Zeitschrift. Bd. 15, 1909, S. 473.
19. Volhard, Münchener medizinische Wochenschrift No. 48. (1903.) S. 2129.
20. Zunz, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 28, S. 132.
21. Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie.
22. Mühlenfeld, Pflügers Archiv. Bd. V, S. 381.
23. Pfaundler, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 30, S. 90. (1900.)
24. Kühne, Pflügers Archiv. Bd. 26, S. 515.
25. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1. Aufl. S. 184.
26. Erdmann und Winternitz, Münchener med. Wochenschrift 1903. No. 23, S. 982.
27. Lewin, Die biologisch-chemische Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1908. S. 160.
28. Neuberg, Weitere Beiträge zur Chemie der Geschwülste. Biochemische Zeitschrift. 26. Bd.

# Lebenslauf.

---

Ich, Heinrich Lange, bin am 16. August 1887 zu Lublinitz, Regierungsbezirk Oppeln, geboren als Sohn des damaligen, dortigen Amtsrichters, jetzigen Oberlandesgerichtsrates und Geheimen Justizrates Paul Lange in Breslau und seiner Ehefrau Helene, gebornen Stephan. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und katholischen Glaubens. Zuerst besuchte ich die Volksschule in Ottmachau, Kreis Grottkau, hierauf die höhere Knabenschule von Dr. Mittelhaus in Breslau und das Königliche St. Matthiasgymnasium in Breslau, welches ich Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Dann studierte ich 10 Semester Medizin an der Universität Breslau. Während meines ersten Semesters, vom 1. April 1907 bis 1. Oktober 1907, diente ich als Einjährig-Freiwilliger beim Grenadier-Regiment König Friedrich III. (2. Schles.) No. 11. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 22. Juni 1909. Das ärztliche Staatsexamen beendete ich am 15. Mai 1912.

Als Medizinalpraktikant war ich zunächst vom 1. Juni 1912 bis 1. August 1912 an der Königlichen Medizinischen Klinik in Breslau und hierauf am Krankenhause der Elisabethinerinnen in Breslau tätig, wo ich seit 1. Juni 1913 die Stelle eines Assistenzarztes inne habe.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Dozenten, denen ich allen zu großem Danke verpflichtet bin:

*Allard, Baumgartner, Biberfeld, Bittorf, Bonhoeffer, Bruck, Danielsen, Ebers, Filehne, Forschbach, Fraenkel, Groenouw, Hasse, Hannes, Hinsberg, Hürthle, Jensen, Klaatsch, Kükenthal, Küstner, Küttner, Ladenburg †, Lenz, Lesser, Ludloff, Lummer, Mann, Minkowski, Neisser, Pfeiffer, von Pirquet, Pohl, Ponfick, Röhmann, Rosen, Schäffer, Strecker, Triepel, Uhthoff, Wetzel, Winkler, Ziegler.*